Review / Derleme

MEDICINE PALLIATIVE CARE

DOI: 10.47582/jompac.725340
J Med Palliat Care 2020; 1(3): 71-75

Psikotropik ilaçlar ve hiponatremi ilişkisi: bir derleme

The relationship between psychotropic drugs and hyponatremia: a review

Mehmet Hamdi Örüm
Kahta Devlet Hastanesi Psikiyatri Bölümü, Adıyaman, Türkiye

Cite this article as / Bu makaleye atıf için: Örüm MH. Psikotropik ilaçlar ve hiponatremi ilişkisi: bir derleme. J Med Palliat Care 2020; 1(3): 71-75.

ÖZ

Hiponatremi, psikotropik ilaçların kullanımını takiben en sık bildirilen elektrolit bozukluğudur. Psikiyatrik bozuklukların tedavisinde kullanılan antidepresan, antipsikotik ve duygudurum düzenleyicilerinin hiponatremi riski taşıdığı iyi bilinmektedir. Herhangi bir risk faktörü olmadan da hiponatremi oluşturmakla birlikte psikotropik ilaçların bu yan etkisiyle ilişkili olan bazı risk faktörleri bulunmaktadır: İleri yaş, eşzamanlı psikiyatrik olmayan ilaç kullanımı ve tıbbi komorbiditelerin varlığı. Bir psikotropik ilaç yan etkisi olarak hiponatremi, konfüzyon ve ajitasyondan ölüme kadar giden çeşitli sonuçlar doğurabilir. Psikotropik ilaçlara bağlı hiponatremi bir övolemik hiponatremi nedeni olan uygunsuz antidiüretik hormon salınımı sendromu ile ilişkilendirilmektedir. Klinisyenler psikotropik ilaca bağlı hiponatreminin yanında psikojenik polidipsi olasılığını ve ilaç etkileşimlerini dikkate almalıdır. Potansiyel olarak ölümcül olabilen psikotropik ilaçlara bağlı hiponatreminin erken tanısı ve tedavisi önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Psikotropik ilaçlar, hiponatremi, antidepresif ajanlar, antipsikotik ajanlar

ABSTRACT

Hyponatremia is the most frequently reported electrolyte disturbance following the use of psychotropic drugs. It is well known that antidepressants, antipsychotics and mood stabilizers used in the treatment of psychiatric disorders carry a risk of hyponatremia. Although creating hyponatremia without any risk factors, there are some risk factors associated with this side effect of psychotropic drugs: advanced age, concomitant non-psychiatric drug use, and the presence of medical comorbidities. As a psychotropic drug side effect, hyponatremia can have various consequences ranging from confusion and agitation to death. Hyponatremia related to psychotropic drugs is associated with syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion, which is a cause of euvolemic hyponatremia. Clinicians should consider the possibility of psychogenic polydipsia and drug interactions, as well as psychotropic drug-induced hyponatremia. Early diagnosis and treatment of hyponatremia due to psychotropic drugs, which can be potentially fatal, is important.

Keywords: Psychotropic drugs, hyponatremia, antidepressive agents, antipsychotic agents

GİRİŞ

Sodyum ve Sıvı Dengesi

Sodyum, dolaşımdaki ana katyondur ve bu nedenle genel plazma osmolalitesinin önemli bir belirleyicisidir. Serum sodyum konsantrasyonu hem sodyum hem de su alımındaki geniş değişikliklere rağmen, sıkı bir fizyolojik aralıkta tutulur. Hiponatremi, serum sodyum konsantrasyonunun litre başına 135 mmol'ün altına düşmesi olarak tanımlanır (1,2). Hiponatremi hastanede yatan hastaların yaklaşık %15-30'unda görülür ve hastaların %1-2'sinde serum sodyum seviyesi <125 mmol/L'dir (2). Hipernatremi her zaman hipertonisiteyi gösterirken, hiponatremi düşük, normal veya yüksek tonisite ile ilişkili olabilir (3). Hiponatremi artmış morbidite, hastane yatış süresi, hastane masrafı ve yoğun bakımda geçirilen gün sayısıyla ilişkilidir. Ayrıca, malignitelerde klinik sonucun ve yatan hasta ölümlerinin bağımsız bir öngörücüsüdür. Bununla birlikte, serum sodyum konsantrasyonu ile klinik sonuç arasındaki ilişki basit değildir. Şiddetli kronik vakaların akut başlangıcı veya hızlı düzeltilmesi, ölümcül beyin hasarına neden olabilir, ancak hafif kronik vakalarda bile azalmış biliş, osteoporoz, düşme riski ve kırıklar gibi olumsuz sonuçlar görülebilir (4).

Corresponding Author / Sorumlu Yazar: Mehmet Hamdi Örüm, Kahta Devlet Hastanesi Psikiyatri Bölümü, 02100, Kahta, Adıyaman, Türkiye
E-mail / E-posta: mhorum@hotmail.com
Received / Geliş: 22.04.2020 **Accepted / Kabul:** 30.04.2020

This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License.

Sıvı Dengesi Fizyolojisi

Sağlıklı insanlarda, serum sodyum konsantrasyonları, su ve tuz alımındaki geniş değişikliklere rağmen dar bir aralıkta tutulur. Serum sodyum konsantrasyonu, normal fizyolojik koşullarda, su alımı normal olduğunda, taban çizgisinden nadiren %1-2'den fazla değişir (5). Normal koşullarda plazma osmolalitesi, susuzluk hissi ile antidiüretik hormon (ADH)'nin karmaşık etkileşimi ile yakından düzenlenir. Plazma osmolalitesindeki değişiklikler, ön hipotalamustaki özel magnoselüler nöronlar tarafından tespit edilir. Plazma osmolalitesi yükseldiğinde, ADH'nin sentezi ve salgılanması uyarılır. ADH, renal tübüllerin toplama kanallarındaki vazopressin 2 (V_2) reseptörlerine bağlanır ve böylece vezikül bağlı aquaporin-2'nin toplama kanalının luminal membranına hareket etmesine yol açan bir hücre içi kaskad uyarılır. Bu, toplama kanalının hücrelerini suya geçirgen hale getirir, suyun idrardan kana yeniden emilmesini sağlar, böylece yeterli idrar konsantrasyonu oluşabilir. Eşzamanlı olarak, serebral korteksteki susuzluk merkezi uyarılır ve su alımını teşvik eder. Bu nedenle serum sodyum konsantrasyonundaki değişiklikler, sodyum alımının ve atılımının düzensizliğinden ziyade anormal su dengesinin bir yansımasıdır (1,6).

ETİYOLOJİ VE SINIFLANDIRMA

Hiponatremi etiyolojisi temelde üçe ayrılır: hipotonik hiponatremi (hipovolemik, övolemik veya hipervolemik), psödohiponatremi ve non-hipotonik hiponatremi. Övolemik hiponatremi, vücuttaki su miktarında göreceli olarak mutlak bir artıştan kaynaklanır. Hastanede yatan hastalar arasında hiponatreminin en yaygın nedenidir ve uygunsuz antidiüretik hormon salınımı sendromu (UADHSS) en sık altta yatan bozukluktur (7).

UYGUNSUZ ANTİDİÜRETİK HORMON SALINIMI SENDROMU

Tanım, Etiyoloji ve Klinik Belirtiler

İlk olarak 1967'de Bartter ve Schwartz (8) tarafından tarif edilen UADHSS, ozmotik veya ozmotik olmayan uyaranların yokluğunda ADH'nin sürekli salımı veya ADH'nin artmış böbrek etkisi ile karakterizedir. Hastalar seyreltilmiş idrarı atamaz, alınan sıvı korunur, hücre dışı sıvı artar. UADHSS, yatan hastalarda övolemik hiponatreminin en başta gelen sebebidir (7). UADHSS için tanı kriterleri **Tablo 1**'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Uygunsuz antidiüretik hormon salınımı sendromu için temel tanı kriterleri

Plazma hipoosmolalitesi (<275 mOsm/kg)
Uygunsuz idrar konsantrasyonu (Uosm>100 mOsm/kg H_20)
İdrar sodyum>30 mmol/L, normal tuz ve su alımı ile
Klinik övolemi
Glukokortikoid eksikliği veya hipotiroidizmin dışlanması (nadir)

Uygunsuz antidiürez ve hemodilüsyona rağmen çoğu hasta klinik olarak övolemiktir. İdrardaki mutlak sodyum konsantrasyonları sodyum alımına göre değişmekle birlikte, UADHSS'deki idrar sodyum konsantrasyonu genellikle 60-80 mmol/L'den yüksektir. Çok çeşitli klinik bozuklukların ve ilaç tedavilerinin yaygın bir komplikasyonudur. UADHSS'ın en yaygın nedenleri malignite, pulmoner bozukluklar, merkezi sinir sistemi bozuklukları ve ilaçlardır. UADHSS'ın psikotropik ilaçlar da dâhil olmak üzere birçok ilacın yan etkisi olduğu bildirilmiştir **(Tablo 2)** (9).

Tablo 2. Uygunsuz antidiüretik hormon salınımı sendromu nedenleri

Parametreler	Örnekler
İlaçlar	Antikonvülzanlar Antidepresanlar Antipsikotikler Opiyatlar Proton pompa inhibitörleri Vazopressin Desmopressin Oksitosin Siklofosfamid
Göğüs hastalıkları	Astım Pnömoni Tüberküloz Ampiyem Pnömotoraks Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
Merkezi sinir sistemi hastalığı	Enfeksiyonlar Kafa travması Beyin apsesi Deliryum tremens Hemoraji Hematom
Antidiüretik hormon (ADH) salgılayan maligniteler	Karsinomalar (bronkojenik, pankreatik, prostatik, duodenal) Timoma Lenfoma Mezotelyoma Ewing sarkomu

Serum sodyum düzeyi 130 mmol/L'nin altına inene kadar hiponatremi belirtileri genellikle ortaya çıkmaz. Kronik hiponatremi hastalarında bu düzeyler 125'in altındayken bile belirti görülmeyebilir. Halsizlik, letarji, ödemsiz kilo artışı en yaygın erken belirtilerdir. Baş ağrısı ve iştahsızlık gibi spesifik olmayan belirtiler görülebilir. Hiponatremi ilerlerse, erken belirtileri olarak konfüzyon, konvülsiyonlar ve koma izler. 120 mmol/L'nin altındaki serum sodyum seviyeleri akut olarak geliştiğinde ölüm oranı yüksektir, ancak ilerleme yavaş olduğunda mortalite düşüktür. UADHSS'nin olası altta yatan mekanizmaları **Tablo 3**'te gösterilmiştir (10).

Tablo 3. Uygunsuz antidiüretik hormon salınımı sendromunun olası mekanizmaları

1. Artmış antidiüretik hormon salınımı 1.1. Noradrenerjik ve serotonerjik mekanizmalar 1.2. Dopaminerjik mekanizmalar 1.3. Hipotansiyon
2. Susuzluk üzerine etkiler 2.1. Noradrenerjik ve serotonerjik etkiler 2.2. Dopaminerjik etkiler 2.3. Antikolinerjik etkiler
3. Böbrekle ilişkili mekanizmalar

Psikiyatrik Bozukluklarda Ek Risk Faktörleri

Psikiyatri hastalarında UADHSS gelişimine katkıda bulunan bir dizi ek risk faktörü öne sürülmüştür. Bu faktörler, altta yatan bozukluğu, psikiyatri hastalarında sıklıkla bildirilen polidipsi, sigara ve aşırı terlemeyi içerir. Şizofreni hastalarının sağlıklı insanlara göre daha fazla sıvı tüketmeye ve idrar üretmeye eğilimli oldukları bilinmektedir (11,12). Normal böbrek 24 saatte yaklaşık 12 litre idrar üretebildiğinden, UADHSS yokluğunda saf polidipsi nadiren hiponatremiye yol açar. Saf polidipsi göreceli olarak benign bir durumdur. Hiponatremi ile ilişkili olan polidipsi, psikotik ataklar sırasında artabilir ve psikotropik ilaçlara zayıf yanıt ile karakterize olabilir. Herhangi bir ilaç almayan psikiyatrik bozukluğu olan hastalarda ADH düzeyleri sağlıklı insanlara göre daha yüksek bulunmuştur. Bununla birlikte, plazma sodyum düzeylerinde bir fark olmadığı ve klinik ilişki düzeyinin düşük olduğu gösterilmiştir. Yani, sadece ADH salgılanmasının artması nedeniyle hiponatremi nadiren gelişmektedir (12). Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışmalar sigara içtikten sonra ortalama plazma ADH seviyelerinin önemli ölçüde arttığını göstermiştir. Bilindiği gibi şizofreni başta olmak üzere psikiyatrik bozukluklarda da sigara tüketimi fazladır (13).

Psikotropik İlaçların Vücut Sıvı Dengesi Üzerine Etkisi

Psikotropik ilaçların kullanımı sıklıkla hiponatremi ile ilişkilendirilmiştir (14). Psikiyatrik bozukluklarda ve psikotropik ilaç kullanımlarında ortaya çıkan hiponatreminin ana nedeni normovolemik hipotonik hiponatremi ile karakterize UADHSS'dir (15). Psikotropik ilaçların ya ADH etkisini güçlendirerek ya da ADH üretimini artırarak etki ettiği varsayılmıştır (16). Yaş, kadın cinsiyet ve çoklu ilaç kullanımı hiponatremi için risk faktörleridir. Psikiyatri hastalarında, hiponatreminin neden olduğu semptomatoloji, hastalığın kendisiyle karıştırılarak erken tanıyı geciktirebilir. Psikotropik ilaçlara bağlı ortaya çıkan hiponatremi tedavinin başlangıcında daha sık görülür. Psikotropik ilaç kullanımına bağlı ortaya çıkan hiponatreminin potomani ya da diğer adıyla psikojenik polidipsiden ayırt edilmesi gerekmektedir (12).

ANTİDEPRESANLAR

Antidepresan (AD) ilaçlar ile serum sodyum konsantrasyonları arasında bir ilişki olduğu ilk defa 1974 yılında amitriptilin ile tanımlandı ve 1990 sonrasında seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSGİ) ile daha fazla bildirilmeye başlandı (17). Günümüzde AD'lerin hiponatremi ortaya çıkarıcı etkisinin özellikle yaşlılarda daha belirgin olduğu bilinmektedir (18). Çalışmalar bir SSGİ olan paroksetinin yaşlı hastaların %12'sinde ortalama 9 gün içinde hiponatremiye neden olduğunu göstermiştir. AD'lere bağlı hiponatremide idrar sodyumu, idrar osmolalitesi ve serum ADH düzeyleri UADHSS bulguları ile uyumlu bulunmuştur (19). Farmand ve ark. (20), hiponatremi nedeniyle yatış yapılan hastaların %25'inin AD kullandığını bildirmiştir. Yine bu çalışma, kardiyovasküler komorbiditeleri olan yaşlı kadınların, AD'lere başladıktan sonra ciddi hiponatremi geliştirmeye eğilimli olduklarını göstermektedir. Ne yazık ki, bu hastalar aynı zamanda AD'lere çok fazla ihtiyaç duyan bir çoğunluktur. Genel olarak, hiponatremi riski, AD'lerin başlanmasından 2-4 hafta sonra çok daha yüksektir ve risk zamanla azalır. AD tedavinin 3-6 ayları arasında, hiponatremi riski hastaların AD almadığı dönemlerle aynıdır. Hiponatremi riski SSGİ ve serotonin-norepinefrin geri alım inhibitörleri (SNGİ) ile karşılaştırıldığında trisiklik antidepresan (TSA) ve noradrenerjik ve spesifik serotonerjik antidepresanlar (NSSAD) ile daha düşüktür. NSSAD'lerin düşük hiponatremi riskinin nörotransmitterler üzerindeki etkileri ile ilişkili olup olmadığı araştırılmaya devam etmektedir (21).

ANTİPSİKOTİKLER

Antipsikotikler (AP) ciddi hiponatremiye yol açabilir. Sodyum değerlerinin düşmesi demans dâhil nöropsikiyatrik hastalıklarda görülenlere benzer semptomlara neden olabileceğinden, hiponatremiyi tanımak zor olabilir (15). Birinci kuşak antipsikotikler (BKAP) 60 yıldan daha fazla bir süredir mevcuttur ve antikolinerjik ve antihistaminerjik etkilerle birlikte güçlü D_2 antagonizminin bir kombinasyonuna sahiptirler. BKAP'ların yan etki profilinin geniş olması nedeniyle D_2 reseptörüne daha düşük afinite ile bağlanan ve ikinci kuşak antipsikotikler (İKAP) olarak adlandırılan yeni bir AP grubu ortaya çıkmıştır. En sık reçete edilen AP'ler risperidon, olanzapin ve ketiapindir (22). Hem BKAP hem de İKAP'ların hiponatremi ile ilişkisini gösteren çeşitli olgu sunumları bulunmaktadır. Diğer psikotrop ilaçlar gibi, İKAP'ların beyinden ADH salınımını uyararak veya böbreklerdeki ADH aktivitesini arttırarak hiponatremiyi indükleyebileceği düşünülmektedir (15). Falhammar ve ark. (23)'nın çalışmasına göre BKAP kullanan bireylerde, herhangi bir İKAP'dakinden daha şiddetli hiponatremi görülme olasılığı daha yüksektir; risperidon ve aripiprazol için ne tedavi başlangıcında ne de idame tedavide artmış hiponatremi riski bulunamamştır. Gandhi ve ark. (24)'nın çalışmasına göre; ilaç kullanmayanlara kıyasla İKAP kullanımı, 30 gün içinde hiponatremi ile hastaneye yatış riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir. AP kullanımı ile hiponatremi arasında olası bir ilişkiden söz edilebilse de bu konuda daha ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

DUYGUDURUM DÜZENLEYİCİLER

Aynı zamanda birçoğu epilepsi tedavisinde de kullanılan duygudurum düzenleyiciler (DDD)-antiepileptiklerin hiponatremi ile ilişkisine dair çeşitli bilgiler bulunmaktadır. Bipolar bozukluk tedavisinde kullanılan sodyum valproat (SV), psikiyatrik, nörolojik, dermatolojik, metabolik ve hematolojik yan etkileri yanında aynı zamanda ciddi hiponatremi riski ortaya çıkarmaktadır (11). SV'nin hiponatremi oluşturma mekanizması UADHSS ile ilişkilidir. Kesin mekanizma bilinmemekle birlikte SV'ye bağlı UADHSS'nin dopaminerjik, serotonerjik ve noradrenerjik sistemler üzerinden ortaya çıktığı düşünülmektedir. SV hipotalamik osmoreseptörleri daha az duyarlı hale getirebilir, ADH'nin böbrek üzerindeki etkisini artırabilir, doğrudan böbrek üzerinde hareket edebilir, vazopressinaz aktivitesini inhibe edebilir, uzun süreli vazopressin yarı ömrüne neden olabilir; bu yollarla hiponatremi oluşturabilir. SV'ye bağlı hiponatreminin, doza bağlı bir yan etki olduğu öne sürülmektedir (16). SV'ye göre DDD olarak daha az tercih edilen karbamazepin ve okskarbazepinin de hiponatremi riski oluşturduğu bilinmektedir (25). Lityum kullanımı hipernatremi oluşturma riski ile bildirilmiştir ve bazı durumlarda UADHSS tedavisinde kullanılabilmektedir (26).

ANKSİYOLİTİKLER

Benzodiyazepin grubu ilaçların önemli bir bölümünü oluşturduğu anksiyolitiklerin de hiponatremi riskini çok az da olsa taşıdığı bildirilmiştir. Bununla birlikte mekanizma üzerine herhangi bir yorum yapmak için elimizdeki bilgiler yetersizdir (12).

SONUÇ

Psikotropik ilaçlarla tedaviye bağlı hiponatremi potansiyel olarak ölümcül bir yan etkidir. Hiponatremi hastalarının psikiyatrik bozukluğun kendisini taklit eden spesifik olmayan semptomları olabileceğinden, hastalık seyrindeki herhangi bir değişiklik hekimleri UADHSS olasılığına karşı uyarmalıdır. Özellikle yaşlı hastalarda psikotropik ilaç kullanımında daha dikkatli davranılmalı ve hastalık ve ilaç kullanım öyküsü ayrıntılandırılmalıdır. Kadın cinsiyet, ek ilaç kullanımı, tıbbi komorbidite, düşük vücut ağırlığı, hiponatremi öyküsü, düşük bazal sodyum düzeyleri, yaz mevsimi, erken başlangıçlı psikiyatrik bozukluk ve kronik psikiyatrik bozuklukların riski artırdığı göz önünde bulundurulmalıdır. İlaç tedavisinin ilk iki haftasında riskin daha fazla olduğu bilinmeli, sıkı takip edilmeli ve gerekli durumlarda serum sodyum takibi yapılmalıdır. Antipsikotik veya antidepresan alan bir hastada açıklanamayan semptomlar –konfüzyon, ajitasyon, letarji, vb- gelişirse, serum sodyum seviyesinin ölçülmesi önerilmektedir. Psikotropik ilaca bağlı hiponatremi yan etkisi düşünüldüğünde ilaç kesilmeli ve daha az yan etki ile ilişkili ilaçlara geçilmelidir.

ETİK BEYANLAR

Hakem Değerlendirme Süreci: Harici çift-kör hakem değerlendirmesi.

Çıkar Çatışması Durumu: Yazarlar bu çalışmada herhangi bir çıkara dayalı ilişki olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışmada finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Yazar Katkıları: Yazarların tümü; makalenin tasarımına, yürütülmesine, analizine katıldıklarını ve son sürümünü onayladıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Hoorn EJ, Zietse R. Diagnosis and treatment of hyponatremia: compilation of the guidelines. J Am Soc Nephrol 2017; 28: 1340-9.
2. Hoorn EJ, Lindemans J, Zietse R. Development of severe hyponatraemia in hospitalized patients: treatment-related risk factors and inadequate management. Nephrol Dial Transplant 2006; 21: 70-6.
3. Adrogué HJ, Madias NE. Hyponatremia. N Engl J Med 2000; 342: 1581-9.
4. Henry DA. In the clinic: hyponatremia. Ann Intern Med 2015; 163: ITC1-19.
5. Buffington MA, Abreo K. Hyponatremia: a review. J Intensive Care Med 2016; 31: 223-36.
6. Dresely F. Distrubances of sodium homeostasis. Anasthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 2018; 53: 492-502.
7. Jones DP. Syndrome of inappropriate secretion of antidiüretic hormone and hyponatremia. Pediatr Rev 2018; 39: 27-35.
8. Bartter FC, Schwartz WB. The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. Am J Med 1967; 42: 790-806.
9. Ball SG, Iqbal Z. Diagnosis and treatment of hyponatraemia. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2016; 30: 161-73.
10. Dineen R, Thompson CJ, Sherlock M. Hyponatraemia – presentations and management. Clin Med (Lond) 2017; 17: 263-9.
11. Orum MH, Kalenderoglu A, Egilmez OB, Ozen ME, Kapici Y. Hyponatremia associated with repeated use of sodium valproate. Psychiatry Behav Sci 2018; 8: 93-4.
12. Spigset O, Hedenmalm K. Hyponatraemia and the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH) induced by psychotropic drugs. Drug Saf 1995; 12: 209-25.
13. de Leon J, Verghese C, Tracy JI, Josiassen RC, Simpson GM. Polydipsia and water intoxication in psychiatric patients: a review of the epidemiological literature. Biol Psychiatry 1994; 35: 408-19.
14. Örüm MH, Han Almış B. Hyponatremia during treatment with the clozapine-amisulpride combination: a suspected association and improvement with dose reduction. Dusunen Adam J Psychiatr Neurol Sci 2019; 32: 171-4.
15. Örüm MH, Eğilmez OB. Compulsive water drinking resulting in hyponatremia: a pimozide case. Med Records 2019; 1: 48-9.
16. Örüm MH. Sodium valproate use may result in hyponatremia. J Health Sci Med 2020; 3: 193-5.
17. Luzecky MH, Burman KD, Schultz ER. The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone associated with amitriptyline administration. South Med J 1974; 67: 495-7.
18. Özen ME, Örüm MH, Kalenderoğlu A. Escitalopram-induced hyponatremia: a case report. Psychiatry Psychopharmacol 2018; 28: 211.

19. Fabian TJ, Amico JA, Kroboth PD, et al. Paroxetine induced hyponatremia in older adults: a 12-week prospective study. Arch Intern Med 2004; 164: 327-32.
20. Farmand S, Lindh J, Calissendorff J, et al. Differences in associations of antidepressants and hospitalization due to hyponatremia. Am J Med 2018; 131: 56-63.
21. Lien YH. Antidepressants and hyponatremia. Am J Med 2018; 131: 7-8.
22. Siafis S, Tzachanis D, Samara M, Papazisis G. Antipsychotic drugs: from receptor-binding profiles to metabolic side effects. Curr Neuropharmacol 2018; 16: 1210-23.
23. Falhammar H, Lindh JD, Calissendorff J, Skov J, Nathanson D, Mannheimer B. Antipsychotics and severe hyponatremia: a Swedish population-based case-control study. Eur J Intern Med 2019; 60: 71-7.
24. Gandhi S, McArthur E, Reiss JP, et al. Atypical antipsychotic medications and hyponatremia in older adults: a population-based cohort study. Can J Kidney Health Dis 2016; 3: 21.
25. Lu X, Wang X. Hyponatremia induced by antiepileptic drugs in patients with epilepsy. Expert Opin Drug Saf 2017; 16: 77-87.
26. Kinzie BJ. Management of the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. Clin Pharm 1987; 6: 625-33.